



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 234 438**

② Número de solicitud: 200400580

⑤ Int. Cl.7: **C07D 495/14**

A61K 31/519

// (C07D 495/14

C07D 333:00

C07C 239:00

C07D 213:00)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **07.08.2002**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2005**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**16.06.2005**

⑥ Número de la solicitud inicial: **200201878**

⑦ Solicitante/s:  
**Universidade de Santiago de Compostela  
Edificio CACTUS-CITT-Campus sur  
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES**

⑦ Inventor/es: **Riguera Vega, Ricardo y  
Quintela López, José María**

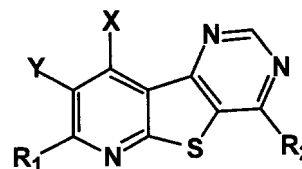
⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Piridotienopirimidinas sustituidas de fórmula general I como antiprotozoarios para acuicultura y procedimiento de preparación.**

⑤ Resumen:

Piridotienopirimidinas sustituidas de fórmula general I como antiprotozoarios para acuicultura y procedimiento de preparación.

La presente invención se refiere al procedimiento de preparación de piridotienopirimidinas sustituidas de fórmula general I y a sus aplicaciones en acuicultura para el tratamiento de la scuticociliatosis en moluscos, crustáceos y peces.

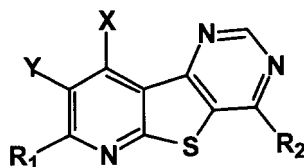


ES 2 234 438 A1

## DESCRIPCIÓN

Piridotienopirimidinas sustituidas de fórmula general I como antiprotozoarios para acuicultura y procedimiento de preparación.

La presente invención se refiere a la preparación y actividad antiprotozoaria frente al ciliado *Philasterides dicentrarchi* de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas de fórmula general I que son útiles como antiprotozoarios en acuicultura, y así son eficaces para el tratamiento de la scuticociliatosis en moluscos, crustáceos y peces,



## Fórmula general I

donde el sustituyente R<sub>1</sub> puede ser un grupo arilo, especialmente fenilo con o sin sustituyentes, o un grupo alcoxi (OR), especialmente con cadena carbonada de 1 hasta 4 carbonos, o un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH<sub>2</sub>, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino y, preferentemente, piperacino; donde el sustituyente Y puede ser hidrógeno (H) o un grupo ciano (CN); donde el sustituyente X es un grupo aromático, preferentemente un grupo fenilo con o sin sustitución; y donde el sustituyente R<sub>2</sub> es un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH<sub>2</sub>, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, piperacino, morfolino y tiomorfolino y, preferentemente, piperacino.

Entre las enfermedades que mayores daños económicos producen a la acuicultura, debido a la facilidad con la que los agentes patógenos se transmiten en los tanques de circulación cerrada, figura la scuticociliatosis, que es una enfermedad propia de peces crustáceos y moluscos, que afecta tanto a los criados en instalaciones de acuicultura como a los especímenes libres, y que está producida por parásitos ciliados del orden Scuticociliatida tales como *Uronema marinum*, *Uronema nigricans*, *Anophryoides haemophila* y *Mesanophrys sp* (Cheung P. J.; Nigrelli R. F.; Ruggieri D. *J. Fish. Dis.* **1980**, *3*, 295-303. Morado J. F.; Small E. B. *Reviews in Fisheries Science* **1995**, *3*, 275-354. Cawthorn R.J.; Lynn D.H.; Despres B.; MacMillan R.; Maloney R.; Loughlin M.; Bayer R. *Dis. Aquat. Org.* **1996**, *24*, 143-148. Munday B.L.; O'Donoghue P.J.; Watts M.; Rough K.; Hawkesford T. *Dis. Aquat. Org.* **1997**, *30*, 17-25).

En los últimos años se han venido detectando brotes de scuticociliatosis causados por el protozoo *Philasterides dicentrarchi* causante de gran mortandad en los criaderos de lubina, dentón y rodaballo (Dragesco A.; Dragesco J.; Coste F.; Gasc C.; Romestand B.; Raymond J.; Bouix G. *Europ. J. Protistol.* **1995**, *31*, 327-340. Iglesias R.; Paramá A.; Alvarez M.F.; Leiro J.; Fernández J.; Sanmartín M. L. *Dis. Aquat. Org.* **2001**, *46*, 47-55. Iglesias R.; Paramá A.; Álvarez M.F.; Leiro J.; Sanmartín M.L. *Dis. Aquat. Org.* **2002**) hasta el punto de constituir una de las parasitosis de mayor incidencia en la acuicultura, responsable de grandes pérdidas económicas, y que permanece sin un tratamiento realmente eficaz, habiéndose demostrado la falta de actividad de muchos fármacos.

*Descripción detallada y preparación de las sustancias de fórmula general I*

En esta memoria, por "alcoxi de C<sub>1-4</sub>" se entiende cualquier radical de cadena lineal o ramificada saturado que contiene oxígeno y de 1 a 4 átomos de carbono, en el que el radical está centrado en el oxígeno. Están incluidos en el alcance de esta expresión los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi y similares.

Para la preparación de las pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas con estructura general I, donde el sustituyente R<sub>1</sub> puede ser un grupo arilo, especialmente fenilo con o sin sustituyentes, o un grupo alcoxi (OR) especialmente con cadena carbonada de 1 hasta 4 carbonos, o un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH<sub>2</sub>, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino y, preferentemente, piperacino; donde el sustituyente Y puede ser hidrógeno (H) o un grupo ciano (CN); donde el sustituyente X es un grupo aromático, preferentemente un grupo fenilo con o sin sustitución; y donde el sustituyente R<sub>2</sub> es un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH<sub>2</sub>, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, piperacino, morfolino y tiomorfolino y, preferentemente, piperacino, se partió de 3-aminotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamidas que contienen los grupos X, Y y R<sub>1</sub> seleccionados (Quintela J.M.; Peinador C.; Veiga C.; González L.; Botana L.; Alfonso A.; Riguera R. *Bioorganic Med. Chem.*, **1998**, *6*, 1911-1925) y se ciclaron con ortoformiato de etilo para dar las pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-onas correspondientes, que fueron convertidas en 4-cloro-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas (fórmula general I, R<sub>2</sub> = Cl) con pentacloruro de fósforo y, finalmente, el tratamiento con una variedad de nucleófilos da lugar a la sustitución del cloro y a la introducción del sustituyente R<sub>2</sub> y conduce a los compuestos I.

El procedimiento de la invención para la síntesis de las piridotienopirimidina se desarrolla según el siguiente ejemplo:

## Ejemplo 1

*Preparación de las 8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido [3',2':4,5]tieno [3,2-d]pirimidinas 4-sustituidas.*

5 a) Una solución conteniendo la 3-aminotieno[2,3-b]piridina-2-carboxamida adecuada (por eje. para R<sub>1</sub> = OEt, X = Ph, Y = CN: 3-aminotieno-5-ciano-6-etoxi-7-fenil-[2,3-b]piridina-2-carboxamida), (1g, 3 mmol) en 15 mL de ortoformiato de etilo conteniendo una cantidad catalítica de p-TsOH, se refluieron hasta desaparición del producto de partida. El sólido resultante se filtra y la 8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona resultante se utiliza sin purificación adicional para la etapa siguiente.

10 b) Una solución conteniendo la 8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona (2.37 mmol) obtenida anteriormente, y pentacloruro de fósforo (3.55 mmol) en oxiclорuro de fósforo (6 mL) se refluó hasta desaparición del producto de partida. Se evaporó a vacío el disolvente y la 4-cloro pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina contenida en el residuo sólido se purificó por cromatografía en sílica gel.

15 c) Una solución conteniendo la 4-cloro pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina anterior (0.27 mmol) y la amina seleccionada para introducir el grupo R<sub>2</sub>, (0.32 mmol) en 10 mL de etanol, se refluó hasta la desaparición del producto de partida. El disolvente se evaporó a vacío y la 8-ciano-7-etoxi-9-fenilpirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina 4-sustituida resultante se purificó por cromatografía o por cristalización.

20 *Actividad antiprotozoaria*

Los compuestos objeto de la invención son activos frente al protozoo *Philasterides dicentrarchi*, causante de la scutiliacitosis en peces, moluscos y crustáceos. La actividad fue medida en los ciliados obtenidos de la cavidad natural, mantenidos en condiciones de cultivo que aseguran su capacidad de infección de rodaballo, lubina y otras especies de interés en acuicultura. Los test de actividad se llevaron a cabo en DMSO/PBS y en DMSO/agua de mar, y se expresan en DL (Dosis Letal): concentración mínima (mg/L) necesaria para la eliminación del 99% de los ciliados.

30 Los DL obtenidos indican que las piridotieno[3,2-d]pirimidinas I indicadas aquí, y muy especialmente las que contienen al menos un grupo piperacino como sustituyente del heterociclo, muestran gran actividad antiprotozoaria frente al ciliado *Philasterides dicentrarchi*. Ejemplo específico de alguno de estos nuevos agentes parasitarios es la piridotienopirimidina 1 (fórmula general I, R<sub>1</sub> = OEt, X = fenilo, Y = CN y R<sub>2</sub> = piperacino) (DL=12,5 mg/L).

35 La acción inhibidora de liberación de histamina (Quintela J.M.; Peinador C.; Botana L.; Estévez M.; Riguera R. *Bioorganic Med. Chem.*, **1997**, *5*, 1543-1533. Quintela J.M.; Peinador C.; Veiga C.; González L.; Botana L.; Alfonso A.; Riguera R. *Bioorganic Med. Chem.*, **1998**, *6*, 1911-1925. Quintela J.M.; Peinador C.; Veiga C.; Botana L.; J Alfonso A.; Riguera R. *Eur. J. Med. Chem.*, **1998**, *33*, 887-897) y la actividad antiinflamatoria (Quintela J.M.; Peinador C.; González L.; Riguera R.; Rioja I.; Terencio M.C.; Ubeda A.; Alcaraz M. J. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 4720-4724) de algunos de estos compuestos ha sido descrita por los autores de esta invención con anterioridad.

40 Asimismo, compuestos que poseen el grupo piperacino unido a diversos heterociclos tales como benzoisoquinolinas y nitroimidazoles son conocidos por poseer actividad antiprotozoaria y han sido objeto de patentes anteriores (Wade, P.; Vogt Berthold R.; US Patent 4,070,465, **1978**. Makovec, F.; Senin, P.; Rovati, L.; Brit. UK Pat. Appl. GB 79-1661719790514, **1979**).

45

50

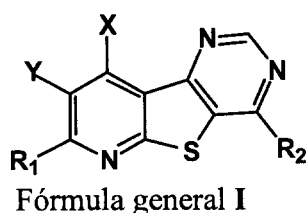
55

60

65

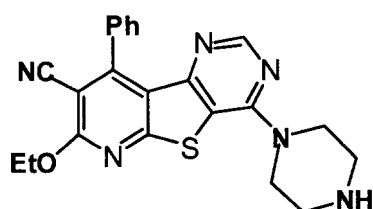
## REIVINDICACIONES

1. Pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas sustituidas de fórmula general I



15 donde el sustituyente  $R_1$  puede ser un grupo arilo, especialmente fenilo con o sin sustituyentes, o un grupo alcoxi (OR) especialmente con cadena carbonada de 1 hasta 4 carbonos, o un grupo amino mono, di o trisustituido, ( $NH_2$ , NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino, y preferentemente piperacino; donde el sustituyente Y puede ser hidrógeno (H) o un grupo ciano (CN); donde el sustituyente X es un grupo aromático, preferentemente un grupo fenilo con o sin sustitución; y donde el sustituyente  $R_2$  es un grupo amino mono, di o trisustituido, ( $NH_2$ , NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, piperacino, morfolino y tiomorfolino y, preferentemente, piperacino.

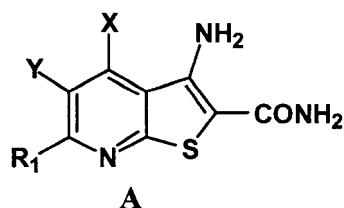
2. Pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidina, según la reivindicación 1, de fórmula 1,



1

40 donde el sustituyente  $R_1$  es un grupo etoxilo, el sustituyente X es un fenilo, el sustituyente Y es un grupo ciano y el sustituyente  $R_2$  es un grupo piperacino.

3. Procedimiento de preparación de pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas sustituidas de fórmula general I **caracterizado** por la reacción de 3-aminotieno[2,3-b]piridin-2-carboxamidas de la fórmula general A, con los grupos X, Y y  $R_1$  seleccionados,



55 donde el sustituyente  $R_1$  puede ser un grupo arilo, especialmente fenilo con o sin sustituyentes, o un grupo alcoxi (OR) especialmente con cadena carbonada de 1 hasta 4 carbonos, o un grupo amino mono, di o trisustituido, ( $NH_2$ , NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino, y preferentemente piperacino; donde el sustituyente Y puede ser hidrógeno (H) o un grupo ciano (CN); y donde el sustituyente X es un grupo aromático, preferentemente un grupo fenilo con o sin sustitución, con ortoformiato de etilo para dar las pirido [3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidin-4(3H)-ona correspondientes, las cuales, por reacción con, pentacloruro de fósforo fueron convertidas en las correspondientes 4-cloro-pirido[3',2':4,5]tieno[3,2-d]pirimidinas (fórmula general I,  $R_2 = Cl$ ), que, por tratamiento con una variedad de nucleófilos da lugar a la sustitución del cloro y a la introducción del sustituyente  $R_2$ , obteniéndose los compuestos I.

65 4. Uso de las piridotienopyrimidinas de fórmula general I, solas o en combinación con otros agentes, en la preparación de cualquier clase de forma farmacéutica, de aditivos alimentarios o en la elaboración de piensos destinados al tratamiento de enfermedades protozoarias en cultivo de peces, crustáceos y moluscos y actividades de acuicultura.



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 234 438

② Nº de solicitud: 200400580

③ Fecha de presentación de la solicitud: **07.08.2002**

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.7:** C07D 495/14, A61K 31/519 // (C07D 495/14, 333:00, 239:00, 213:00)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	QUINTELA, J.M. et al. Synthesis and Antiallergic Activity of Pyridothienopyrimidines. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1998, Volumen 6, páginas 1911-1925. Ver especialmente tabla 1 y esquema 2.	1-3
A	HUSSEIN, A.M. et al. Polycyclic Pyrimidines: Synthesis of Pyridothienopyrimidines, pyridothienotriazines and Pyridothienotriazepines. Phosphorus, Sulfur and Silicon, 2000, Vol. 159, páginas 55-68. Esquema 1.	1-4
A	CA 2407593 A1 (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO. LTD.; LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH & IMPERIAL CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) 08.11.2001, fórmula general Ia.	1-3
A	US 5679683 A (BRIDGES, A.J. et al.) 21.10.1997, esquema 22, columnas 58-59.	1-3

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

12.05.2005

Examinador

G. Esteban García

Página

1/1